

Neovasküler Glokom

Neovascular Glaucoma

Ilgaz YALVAÇ

Geliş Tarihi - Received: 21.09.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 28.09.2015

Glo-Kat Özel Sayı 2016;11:112-121

Yazışma Adresi/Correspondence Adress:

M.D. Professor, Ilgaz YALVAC

Yeditepe University Faculty of Medicine,

Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 212 211 40 00

E-Mail: iyalvac@yahoo.com

ÖZ

Neovasküler glokom; görme keskinliğini bozan, kötü seyirli bir oküler hastalık olup, günümüzde kullanılan tıbbi veya cerrahi tedavilerin başarı oranları yüksek değildir. En etkin tedavi yöntemi retinal hipoksi ve buna bağlı anjiyogenik madde salınımının önlenmesine yönelik retinal ablasyondur. Fakat bu tedavi yöntemi sadece erken dönemlerde uygulandığı takdirde etkilidir. Neovasküler glokomun etkin tedavisi retinal anjiyogenesis yolunun daha iyi anlaşılması ile sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Neovasküler glokom, tanı, seton, tedavi.

ABSTRACT

Neovascular glaucoma is a devastating ocular disease with a guarded visual prognosis, and no current medical or surgical treatment appears to have a high success rate. The most effective treatment involves sufficient retinal ablation to reduce the level of retinal hypoxia and retard the subsequent angiogenic cascade. However, this method is only effective when performed at an early stage of the disease process. The best hope for effective treatment of neovascular glaucoma is increased understanding of the angiogenesis pathway.

Key Words: Neovascular glaucoma, diagnosis, seton, treatment.

GİRİŞ

Neovasküler glokom (NVG); kronik retinal iskemi sonucu iris ön yüzeyi, ön kamara açısının yeni damar oluşumları ve fibrovasküler membran ile kaplanması sonucu gelişen bir glokomdur.

Tarihçe

İlk defa 1871 yılında Pagenstecher¹ göz içi basınç (GİB) artışı ve göz içi kanaması olan bir olguyu “hemorajik glokom” olarak tanımladı. Daha sonra tarihsel olarak, trombotik glokom, konjestif glokom, rubeotik glokom ve diabetik hemorajik glokom tanımlamaları yapıldı.

1906 yılında Coats² santral retinal ven tıkanıklığı olan bir gözde iris üzerindeki yeni damar oluşumlarını histolojik olarak tanımlayarak NVG tablosunu anatomik bir temel üzerine yerleştirdi. 1928 yılında Salus,³ diabetik bir gözde yeni iris damar oluşumlarını tanımlarken; 1937 de klinik gonyoskopinin kullanılmaya başlanması ile beraber, Kurz⁴ açıldaki ince damar yapılarının (New Vessels in the Angle NVA) klinik gözlemi ile histolojik bulgular arasında bir bağlantı kurdu. 1963 yılında, Weiss,⁵ glokomun mevcut kanamalardan daha çok yeni damar oluşumlarına bağlı olarak geliştiğini öne sürerek günümüzde kullanılan neovasküler glokom tanımını getirdi. Walton ve Grant,⁶ 1968 de rubeosis iridis yerine iris neovaskülarizasyonu (NeoVascularization of the Iris; NVI) teriminin oluşturdu.

Klinik

Neovasküler glokom; ağrılı ve fotofobik göz ile beraber konjunktival hiperemi, kornea ödem, iris neovaskularizasyonu ve ektropion uvea ile karakterize bir tablodur. Neovasküler glokom klinik olarak 3 evrede izlenir.

Tablo: Tedavi akışı.

Tedavi Akışı
<ul style="list-style-type: none"> • Proflaktik tedavi <ul style="list-style-type: none"> • Sistemik hastalıkların kontrolü (örn; hipertansiyon, diabetes mellitus) • Gizli karotis arter tıkaçıcı hastalığı yönünden kuvvetli klinik şüphe
<ul style="list-style-type: none"> • Erken-dönem tedavisi <ul style="list-style-type: none"> • Yeterli panretinal fotokoagulasyon (PRP) • PRP yeterli veya mümkün olmadığında endofotokoagulasyon/kriotedavi • Göz içi basınç artışı tespit edildiğinde tıbbi tedavi • Antianjiyogenesis (anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavisi) • Oküler inflamasyonu baskılayıcı topikal tedavi
<ul style="list-style-type: none"> • Geç-dönem tedavisi <ul style="list-style-type: none"> • Yeterli PRP • Oküler inflamasyonu baskılayıcı ve göz içi basınç artışına yönelik tıbbi tedavi • Glokom Filtrasyon Cerrahisi + Antifibrotik ajanların kullanılması • Seton Cerrahisi • Antianjiyogenesis (anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavisi)
<ul style="list-style-type: none"> • Son-dönem tedavisi <ul style="list-style-type: none"> • Semptomatik rahatlama için medikal tedavi • Sikliodestruktif işlemler • Retrobulber alkol enjeksiyonu

1. Rubeosis İridis

Genellikle pupillada minör arteriyel halkada endotelial tomurcuklanma olarak başlar. Bu damarlar genişleyip, glomerüle benzer şekilde ince damar boğumuna dönüşürler (Resim).



Resim: Rubeosis iridis.

Daha önce periferik iridektomi yapıldı ise periferik iridektomi çevresinde neovaskularizasyon başlayabilir. Yeni damarlar, iris yüzeyindedir ve iris floressein anjiyografisinde boya sızdırırlar, pupilla kenarında kontraksiyon yaparak ektropion uvea tablosuna neden olurlar. Atrofik irisi olan yaşlılarda ve açık renk irisli kişilerde normal iris damarları görünür halde olabilir fakat dikkatle bakıldığında bu damarların derinde iris stroması içinde olduğu ve daha radial yönde ilerlediği görülebilir ve iris floressein anjiyografisinde sızdırmazlar. Nadiren pupilla alanından başlamadan direkt olarak açıda görülürler. Bu nedenle dilatasyon öncesi mutlaka gonyoskopi yapılmalıdır. Bu evrede GİB normaldir.

2. Sekonder Açık Açılı Neovasküler Glokom

Yeni damarlar açıda, korpus siliyare bandını aşarlar ve skleral mahmuz üzerinden trabeküler ağ üzerine gelirler. Skleral mahmuz ve trabeküler ağ üzerine geçen damarlanmalar anormal bir durumdur çünkü tüm normal damarlar skleral mahmuz gerisinde kalırlar.⁷ NVA trabeküler ağın önemli bir kısmını kaplayınca kadar GİB tamamiyle normal seyredebilir. Gonyoskopik olarak görülemeyen bir fibrovasküler membran NVA ile beraber olabilir ve sekonder açık-açılı glokom oluşturacak şekilde trabeküler ağı tıkayabilir.

3. Sekonder Kapalı Açılı Glokom

Zamanla açıldaki fibrovasküler membran, kontrakte olup irisi trabeküler ağa doğru çekerek açığı tamamen kapatıp periferik anterior sineşi ve sekonder açı kapanması glokomu na neden olabilir. Siliyer enjeksiyon, kornea ödemi ve hifema sık karşılaşılan bulgulardır. İris yüzeyinde oluşan radial traksiyon pupilla kenarı çevresinde posterior pigmente tabakayı iris ön yüzeyine doğru çekerek ektropion uvea ya yol açar. Bu dönemde GİB çok yüksektir.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı, sadece NVI nin olduğu erken evre ve kornea bulanıklığı, vasküler konjesyon ve GİB artışı ile karakterize geç evrede önem kazanır. Detaylı hikaye ve her iki gözün dikkatli muayenesi önemlidir. Hastada diabetin olması, santral retinal ven tıkanıklığı ya da retina dekolmanını düşündürecek eski görme kaybının olması, karotis arter tıkanıklığını düşündürecek arterioskleroz veya hipertansiyon hikayesi varlığı önemlidir. Fuchs heterokromik siklitis de de NVI mevcut olabilir. Göz genellikle beyaz ve sakindir. İris damarları ince duvarlı ve frajildir. Spontan hifema genellikle gonyoskopi ve parasentez gibi göz manipulasyonları ile daha sık olmak üzere ortaya çıkar. Bu damarlar skleral mahmuzunu aşarak trabeküler ağ üzerine ulaşırlar fakat açı genellikle açıktır. Sekonder glokom genellikle trabekülitise bağlıdır. NVI pseudoekfoliasyon sendromu ile beraber de görülebilir. NVG nadiren lokalize ön segment hipoksisine yol açacak şekilde ön siliyer arterlere travma yapabilecek retina dekolmanı ve şaşılık cerrahisi sonrasında da ortaya çıkabilir.

Ayırıcı tanıda akut açı kapanması glokomu özellikle düşünülmelidir. Korneal ödem iris detaylarının izlenmesini zorlaştırabilir. Rubeosisin olmaması ve diğer göze yapılacak gonyoskopide dar ön kamara açısı tespiti önemlidir.

Entümesan katarakt ve inflamasyon ile beraber fakomorfik sekonder açı kapanması glokomu da NVG ile karışabilir.

Opak ortam arka segmentin görünümüne engel olur ve tanı konulması zorlaşabilir. Gizli göz içi tümörleri, kronik retina dekolmanı ve diğer dejeneratif durumlar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hifema ile beraber olan her türlü kanama durumları NVG ile karışabilir. Travma veya cerrahi sonrasında ortaya çıkan hayalet hücreli glokom da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hikaye ve parasentez materyalinin faz-kontrast mikroskobu ile incelenmesi tanıyı kuvvetlendirir.

Patoloji

Yeni damar oluşumu; embriyogenesis, plasenta oluşumu, normal gelişim, yara iyileşmesinde olduğu kadar, tümör büyümesi ve çok sayıdaki patolojik hastalıklarda gerekli ana biyolojik olaydır.⁸ Yeni damar oluşumu ister normal gelişim, tümör büyümesi veya NVI olsun aynı düzeni içerir. Öncelikle venül veya kapillerlerdeki endotel hücreleri yakınındaki bazal membranı tahrip eden enzimler salgınır. Mevcut damarlardaki endotel hücreleri anjiyogenik stimulusun olduğu yere doğru hareket ederlerken daha distaldeki hücreler proliferasyona giderler. Böylece endotel hücreleri uzar ve lümen formasyonu oluşur. Sonuçta, yeni bir bazal membran yapılır ve çevresini perisitler sarar.

1948 yılında Michelson,⁹ embriyogenesis sırasında yeni damar oluşumlarının normal gelişimini kontrol eden “X faktör” veya “vazofomatif faktör” varlığını öne sürdü. 1956 da Wise¹⁰ retinal hücrelerin hipoksisine bağlı olarak retinal kapiller veya venöz tıkanıklıkların oluştuğu ve hipoksik hücreler öldürülmediği takdirde vazofomatif faktörler saldıklarını ifade etti. Folkman ve ark.,¹¹; solid tümörlerin yeni damar oluşumlarını stimüle eden bir madde salgıladıklarını hipotezini attı ve solid tümörlerden neovaskülarizasyonu stimüle etme kapasitesinde olan eriyebilen bir madde izole ederek “tümör anjiyogenetik faktör” olarak tanımladılar. Yine sıçan kondrosarkomasından heparine yüksek afinitesi olan bir büyüme faktörü izole edildi.¹² Zamanla, en az dokuz farklı polipeptid büyüme faktörü ailesi bulundu.¹³

Bunlardan oftalmolojinin büyük ilgi alanına giren Vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular Endotelial Growth Factor VEGF), moleküler ağırlığı~45 kDa olan bir glikoprotein olup endotel hücreleri için yüksek spesifite ile, in vitro olarak mitoz ve migrasyona neden olur. In vivo neovaskülarizasyonun tüm basamaklarını tetikleyebilir. VEGF, dört izoformu insanda ve üç izoformu farede saptanan çok iyi korunmuş bir proteindir. Retinal iskemi NVI ve NVA oluşumundaki en önemli etyolojik faktörlerden birisidir.

Endotel hücreleri anjiyogenesisin tüm aşamalarında kritik rol oynarlar. Doku hipoksisine cevap olarak, endotel hücreleri VEGF, fibroblast büyüme faktörü, tümör nekroz faktör- α , insülin benzeri büyüme faktörleri, interleukin-6 ve platelet kaynaklı büyüme faktörü gibi diffüze olabilen pro-anjiyogenik faktörler salarlar.¹⁴ Bu işlem, endotel hücrelerinin aktivasyon, çoğalma ve göç etmesine neden olan basamakları başlatarak, yeni, frajil ve sızan kan damarlarının oluşmasına neden olur.

Vasküler endotelial büyüme faktörü mRNA ekspresyonu retina pigment epiteli (RPE), perisitler, astrositler, Müller, gangliyon, düz kas ve endotel hücrelerinde bulunmuştur.¹⁵

Neovasküler Glokom Nedenleri

İris ve açı neovaskülarizasyonunu %97 kadarı iskemik ve %3 kadarı ise inflamatuvar kökenlidir. 1984 yılında yapılan bir çalışmada, 4 yılda tanı konulan NVG olgularından %36 sında santral retinal ven tıkanıklığı, %32 sinde diabetik retinopati ve %13 ünde ise tıkaçıcı karotis arter hastalıkları etyolojik olarak saptanmıştır.¹⁶ Günümüzde ise, NVG oluşumuna neden olan hastalıkların 1/3 ünde santral retinal ven tıkanıklıkları, 1/3ünde diabetik retinopati ve son 1/3 ünde ise tıkaçıcı karotis arter hastalıkları ve diğer nedenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Santral Retinal Ven Tıkanıklığı: İskemik tip santral retinal ven tıkanıklığı sonrası neovasküler glokom insidansı %15 ile %65 arasında olmak üzere ortalama %30 olarak verilmiştir.¹⁷⁻¹⁹

Retinal kapiller nonperfüzyon düzeyi arttıkça, neovaskülarizasyon gelişme ihtimali de artar. NVG oluşumu, tıkanıklıktan sonra 2 hafta ile 2 yıl arasında herhangi bir zaman diliminde ortaya çıksa da, %80 olguda NVI ve NVG 2-3 ay içinde (100 Gün Glokomu) oluşabilir. Bu nedenle bu hastaların özellikle ilk bir yıl içinde yakından takip edilmeleri gereklidir.²⁰

NVI oluşması için en az retinanın yarısında iskemi oluşması gereklidir. Belli oranda sağlıklı dokunun mevcudiyeti, düşük O₂ basıncı, venöz drenajda durgunluk vazoaaktif madde birikimini kolaylaştırır. Yaklaşık %15 kadarı ilk 8 ay içinde iskemik tipe döndüğünden, tüm non-iskemik santral retinal ven tıkanıklıklarının da dikkatle takip edilmesi gereklidir.

Santral retinal ven tıkanıklığında oküler iskeminin değerlendirilmesi ve erken tedavi edilmesi neovasküler glokom oluşumunun engellenmesi konusunda birinci basamaktır. Non-iskemik santral retinal ven tıkanıklıkları iskemik tipe dönüş yapabilir. İskemik santral retinal ven tıkanıklığında neovasküler glokoma geçişte başlıca risk faktörleri olarak rölatif afferent pupilla defekti varlığı, görme keskinliğinin 20/400 altında olması ve elektroretinografide b dalga amplitüdünün %60 azalması olarak gösterilmiştir.²¹ Yine santral retinal ven tıkanıklığı ile açık açılı glokom arasında bir bağlantı vardır. Bu bağlantı insidansı %6 ile %66 arasında bildirilmiştir.¹⁹⁻²¹

Diabetes Mellitus: Diabetik retinopatinin başlamasındaki en önemli faktör diabetin süresidir. Ayrıca bu hastalarda berabere hipertansiyon olması diabetik retinopatinin şiddetinde artışa neden olmaktadır. Lens, arka kapsül-ön hyaloid ve retina-nın durumu NVG oluşumunda önemli rol oynarlar. Bu gözlerde yapılacak katarakt ekstraksiyonu ve vitrektomi gibi cerrahi girişimler arka kapsül-ön hyaloid bariyerlerini ortadan kaldıracığı için anjiyogenik faktörlerin ön kamaraya geçişini arttırıp NVG oluşumu için önemli bir risk oluşturur. Hem diabetik retinopati hem de retina dekolmanı NVG oluşumunda önemli faktörler olup her iki durumun bir arada olduğu durumlarda neovaskülarizasyon için daha fazla stimulus ortaya çıkabilir.

Tıkayıcı Karotis Arter Hastalığı: Tıkayıcı karotis arter hastalığı yaklaşık %13 lük bir oran ile NVG'un üçüncü en sık nedenidir.²¹ Neovasküler glokom genelde, tıkayıcı karotis arter hastalıklarının sadece bir bulgusu olup; bu spektrum, geçici iskemik ataktan, hipoperfüzyon retinopatisine (venöz staz retinopatisi) ve oküler iskemik sendroma kadar gidebilir. Tıkayıcı karotis arter hastalığına bağlı olarak gelişen korpus siliyaredaki perfüzyon azalması aköz yapımını önemli oranda azaltır. Yoğun sineşiyal açı kapanmasına rağmen GİB normal hatta düşük olabilir.²³ Açı kapanması ile orantısız olarak düşük GİB saptanan NVG lu bir hastada retina dekolmanı yoksa tıkayıcı karotis arter hastalığı düşünülmelidir. Enderterektomi veya karotis bypass cerrahisi sonrası aköz yapımı sıklıkla iskemi öncesi normal değerlerine döner. Göz içi basıncı hızla artabilir.

Santral Retinal Arter Tıkanıklığı: Santral retinal arter tıkanıklığı sonrasında NVG insidansı %5 ile %10 arasındadır. Santral retinal arter tıkanıklığında kapiller endotel ve iç retinal tabakalarda harabiyet vardır. Yaşayan retina dokusunun olmadığı bir ortamda, göz neovasküler cevap oluşturamaz. Santral retinal arterin NVG oluşumuna neden olmasından daha çok tıkayıcı karotis hastalığına bağlı olarak gelişen iskemik NVG oluşumuna yol açtığı retina ve ön segment iskemisi de düşünülmelidir.

Göz İçi Tümörleri: Göz içi tümörleri ile NVG beraberliği %0.5 gibi çok az bir oranda olsa da doğru tanı konulması çok önemlidir. Çünkü yapılacak tedavi ve hastanın yaşamsal prognozu tamamiyle farklıdır. Retinoblastom nedeni ile enükle edilen gözlerdeki NVI oranı %30 ile %72 arasında değişmektedir.²⁴ Ortam opasitesi ile beraber NVI veya NVG olan çocuklarda, gizli bir retinoblastom varlığı öncelikle düşünülmelidir.²⁵ Ultrasonografi, kompüterize tomografi ve diğer yöntemler tanı amaçlı olarak uygulanmalıdır. Erişkinlerde ise malign melanom tümöre bağlı neovasküler glokomun en önemli nedenidir. Malign melanom ve NVG insidansı retinoblastoma kadar yüksek olmasa da, %0.5 ile %15 arasında bildirilmiştir. NVI oluşumu; tümör boyutlarındaki artış, tümör nekrozu, ve retina dekolmanının büyüklüğü ile orantılıdır.

Opak media nedeni ile arka kutbun değerlendirilemediği NVG li gözde oküler tümör yönünden oküler ultrasonografik inceleme mutlaka yapılmalıdır.

Tedavi

Neovasküler glokomun tedavi amacı; retinal iskemik tedavisi, rubeosis iridis ve açı neovaskülarizasyonunun geriletilmesi, PAS oluşumunun önlenmesi, inflamasyonun azaltılması, GİB kontrolü ve görme keskinliğinin korunmasıdır. Neovasküler glokomu hastalığın evrelerine göre yapmak doğru olacaktır.

1. Erken Dönem Rubeosis Iridis Tedavisi

Panretinal Fotokoagülasyon: En kritik durum rubeosis iridisin erken saptanmasıdır. Süresine bakılmaksızın diabetli, santral retinal ven tıkanıklığı ve santral retinal arter tıkanıklığı olan her hasta pupilla dilatasyonu yapılmadan önce biyomikroskop ile önce pupilla kenarı ve daha sonra gonyoskopik olarak dikkatle muayene edilmelidir. Rubeosis iridis saptandığında ise, açı tutulumu olmadan erken dönemde panretinal fotokoagülasyon (PRP) yapılmalıdır. İlk defa Aiello tarafından 1969 yılında uygulanan PRP periferik retinanın lazer ile ablasyonudur.²⁶ Fotoreseptör-RPE kompleksi total retinal O₂ ihtiyacının 2/3 kadarını kapsar. Amaç PRP ile retinanın O₂ ihtiyacını azaltmaktır. Öte yandan yetersiz PRP en önemli NVG nedenlerinden biridir. Diabetik Retinopati Çalışma Grubunun sonuçlarına göre periferik retinaya total 1200 ile 1600 arasında 500 µm yanıklar uygulanmalıdır.²⁷ Yapılan çalışmalarda 1200-1600 atış ile yeni damar oluşumlarında %70 regresyon sağlanırken; 400-650 atış ancak %38 regresyon sağlanabilmektedir.

Santral retinal ven tıkanıklığı iskemik tipte ise retinal iskemik derecesine göre PRP düşünülmelidir. Fotokoagülasyonu önleyen retinal kanamalar mevcut ise, hasta dikkatle takip edilip, iskemik santral retinal ven tıkanıklığında tedavi edilmelidir. Noniskemik santral retinal ven tıkanıklığında iskemik tipe dönebileceğinden yine dikkatle takip edilmelidir. Profilaktik PRP yerine hastaların dikkatle takip edilmesi ve NVI ilk saptandığında PRP yapılması önerilmektedir. Santral retinal ven tıkanıklığı sonrasında genellikle hastada GİB düşük olduğundan, bu hastalar mevcut glokom maskelenebilir.

Diabetik retinopatide iskemik bulgular ortaya çıktığında PRP tedavisi acil olarak yapılırsa, geç dönemde NVI ve NVG oluşumu önemli oranda önlenmektedir.²²

Her iki göz arasında diabetik retinopatinin tutulumu yönünden bir asimetri söz konusu ise, NVI oluşumuna rağmen GİB normal sınırlarda ise, yeterli PRP yapılmasına rağmen NVI de regresyon sağlanamıyorsa tıkaçıcı karotis arter tıkanıklığı düşünülmelidir. Santral retinal arter tıkanıklığından sonra 1 hafta ile 5 ay arasında herhangi bir dönemde NVG oluşabileceğinden bu hastalar en az 6 ayda bir dikkatle takip edilmeli, NVI saptanınca hemen PRP uygulanmalıdır.²²

NVI oluşumunun erken döneminde yeterli PRP uygulanırsa proliferatif diabetik retinopati (PDR) ve santral retinal ven tıkanıklığında NVI oluşumunda gerileme sağlanacaktır. Santral retinal arter tıkanıklığı sonrasında da yapılan yeterli PRP nin NVI ve regresyonu ile NVG insidansında azalma oluşturduğu saptansa da santral retinal arter tıkanıklığında da elde edilen sonuçlar; santral retinal ven tıkanıklığı ve PDR kadar etkili değildir.

Endofotokoagülasyon intraoperatif PRP uygulamada etkili bir başka yöntemdir. İndirekt oftalmoskopi ile beraber endofotokoagülasyon uygulanması ile fundus görüntüsüne daha kolay ulaşılabilir. Günümüzde özellikle vitrektomi ile beraber endofotokoagülasyon uygulanabilir.²⁸

Kornea, lens, veya vitreus opasitesi nedeni ile yeterli PRP uygulanamayan gözlerde panretinal krioterapi de yapılabilir.²⁹

İlk defa 1977 yılında Simmons tarafından tanımlanan gonyofotokoagülasyon (200 µm spot çapı, 0.2 sn süre ve 450-500 mW güç), NVG tedavisinde PRP nin tam etkinliği ortaya çıkıncaya kadar açığı kapanmasının geciktirilmesi amacı ile uygulanmıştır.³⁰ Fakat, bu işlem ile, sineşiyal açığı kapanmasının önlenmediği ve hatta inflamasyonu arttırarak açıda NVA oluşumunu hızlandırdığı için günümüzde kullanımı sınırlıdır.

Anti-angiogenesis Tedavisi: Vasküler endotelial büyüme faktörü terimi aynı genden eksprese edilmiş birbiri ile ilişkili bir protein izoformu olarak kullanılmaktadır. En baskın izoformu VEGF165'dir.³¹ günümüzde kullanılan başlıca anti-VEGF ajanlar Bevacizumab, Ranibizumab, Pegaptanib Sodium ve Aflibercept dir. Bevacizumab, VEGF'in bütün izoformlarına yüksek afinite ile bağlanan rekombinant insan antikorudur. Günümüzde sık olarak kullanılan Bevacizumab (Avastin; Genentech Inc., San Francisco, California, USA) intravitreal ve ön kamaraya (1 mg/0.04 mL) enjeksiyonu sonrasında iris ve retinal neovaskülarizasyonun hızlı bir şekilde gerilediği gösterilmiştir.³²⁻³⁹ İntravitreal bevacuzimab tedavisi ile birkaç gün içinde oküler dokulardaki neovasküler aktivite ve vasküler geçirgenlik azalmakta sekonder açı kapanması glokomuna geçiş önlenmekte ve intraoperatif hemoraji riskini azaltmaktadır. İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu 8 haftaya kadar neovaskülarizasyon kontrolünü başarı ile yapmaktadır. Erken dönemde özellikle açıda sineşiyal kapanmaların oluşmadığı dönemde kullanımı ile hastalığın ileri formlara geçişini engellemede önemli bir rol oynamaktadır.³⁹

Tıbbi Tedavi: Erken dönemde topikal anti-inflamatuvar destekleyici tedavi önemlidir. Topikal kortikosteroidler yeni damar oluşumlarından sızıntıya bağlı oluşan aköz hümeördeki inflamatuvar cevabı ve açıda yapışıklıkları azaltmak amacıyla kullanılır. Sikloplejiler siliyer kası paralyze eder, oküler konjesyonu ve ağrıyı azaltır, uveoskleral akımı arttırır.

Sikloplejik olarak Atropin Sülfat %1 veya Siklopentolat Hidroklorür %1 in günde iki defa kullanılması oküler konjesyon ve ağrıyı azaltır.²²

2. Geç Dönem Sekonder Kapalı Açılı Glokom Tedavisi

Sineşiyal açı kapanması ortaya çıktığında geç evre olarak değerlendirilir. Anormal damar oluşumlarının önlenmesi PRP, pars plana vitrektomi+Endolaser Fotokoagülasyon ve intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ile başarılabilir.

PRP ile sineşiyal açı kapanması glokomu gerilemez fakat daha ileri açı kapanması önlenir. İşlem yapıldıktan birkaç gün sonra NVI regresyonu başlar. Yeni damar oluşumları için stimulus elimine edilmediği sürece filtrasyon cerrahisinin başarılı olma ihtimali düşüktür. PRP tamamlandıktan sonra NVI regresyonu için yeterli zaman aralığında beklenilmelidir. PRP tamamlanması ile filtrasyon cerrahisi arasında en az 1 hafta tercihen 3-4 hafta beklenilmelidir.

Tıbbi Glokom Tedavisi: Yine topikal steroidler ve sikloplejikler ağrı, konjesyon ve inflamasyonu azaltıp gözü cerrahiye hazırlamak konusunda çok önemlidirler ve glokom tedavisi ile beraber kullanılmalıdır.

Yoğun sineşiyal açı kapanması glokomunda aköz dışı akımı üzerine etkili olan ilaçları kullanmak (örn;pilokarpin) faydalı değildir, ve hiperemi ve inflamasyonu arttırdığı için kontrendikedir. Topikal prostaglandin analogları konjesyon ve ağrıyı arttırabileceği için kullanılması önerilmemektedirler.²² Aköz hüme yapımını azaltıcı ilaçlar olarak topikal β -blokürler, alfa2 agonistleri, topikal veya sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri kullanılmalıdır. Tedavi veya tanı için korneanın açılmasını sağlamak amacı ile geçici olarak hiperozmotik ajanlar kullanılabilir.

Cerrahi Tedavi: Cerrahi tedavinin seçeneklerine karar verirken hastanın görme potansiyeli çok önemli rol oynar. Görme Potansiyeli iyi ise (0.1 ve üzeri) trabekülektomi+antimetabolitler veya tüp implantları; görme potansiyeli düşük ise korpus siliyare ablasyon işlemleri tercih edilmez. Operasyon öncesi retinanın yatışık olduğu ultrasonografik olarak mutlaka değerlendirilmelidir.

Trabekülektomi+Antimetabolit Cerrahisi: Cerrahi sırasında genişlemiş iris damarları mevcut ise, intraoperatif ve postoperatif hemoraji ihtimali yüksektir. İlave olarak aktif neovaskülarizasyon varlığı da filtrasyon alanında konjunktival skarlaşmaya neden olarak bleb yetmezliğini oluşturur. Filtrasyon blebinin postoperatif dönemde skarlaşmasını önlemek için, intraoperatif Mitomisin-C (MMC) uygulanması gereklidir.⁴⁰

Yeterli PRP ve/veya intavitreal anti-VEGF yapıp, atropin ve steroidler ile gözün sakinleştirilmesi için yeterli zaman geçtikten sonra filtrasyon cerrahisi yapılabilir. Göz içi basıncı çok yüksek ise, gözün ameliyat sırasında ani cerrahi dekompresyona uğramaması için intravenöz ozmotik ajanlar kullanılabilir. Periferik iridektomi uygulandığında şayet iris üzerinde yeni damar oluşumları var ise iris forseps ile kaldırıldığında koterizasyon uygulanabilir.⁴¹

Kiuchi ve ark.,⁴⁰ NVG olgularında PRP sonrası 3-4 hafta beklenerek yapılan trabekülektomi + MMC sonrası cerrahi başarıyı 1. yılda %67 ve 3. yılda %62 olarak bulmuşlardır. Başlıca komplikasyon %38 hifema olup; risk faktörleri olarak vitrektomili göz ve ameliyat öncesi yoğun PAS varlığı bildirilmiştir.

Panretinal fotokoagulasyon ile beraber kombine edilmiş preoperatif intravitreal Bevacizumab uygulaması filtrasyon cerrahisi başarısını önemli şekilde arttırmıştır. Özellikle operasyondan 3-4 hafta önce PRP ve 3-4 gün önce yapılacak intravitreal anti-VEGF tedavisi, iris neovaskülarizasyonunu azaltarak cerrahi başarıyı %80-%83⁴²⁻⁴⁶ oranlarına çıkarmaktadır. Böylece erken dönemde ortaya çıkan hifema ve bleb problemleri daha az görülmektedir. Glokom Tüp İmplant Cerrahisi: Yoğun konjunktival skarlaşmaya bağlı olarak klasik cerrahi yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda glokom drenaj implantının yerleştirilmesi gerekli olabilir.⁴⁷ Seton implantının başarısı da; iyi bir retinal ablasyonun sağlanması ve iris neovaskülarizasyonlarının gerilemesine kesinlikle bağlıdır. Yaptığımız bir çalışmada neovasküler glokomlu gözlerde Ahmed Glokom valvi ile 3. yıl sonunda %43 başarı saptadık.⁴⁸ Bu çalışmada başarıyı olumsuz olarak etkileyen başlıca faktörler; preoperatif görme keskinliği <2/200, diabetes mellitus tanısı, preoperatif GİB>35mmHg idi. Son dönemlerde intravitreal Bevacizumab tedavisi ile seton implantasyonlarının kombine edilmesi cerrahi başarıyı arttırmıştır. İntravitreal bevacizumab ile beraber yapılan Ahmed glokom valvi ile başarı oranları 3. yılda % 60-%75 kadar yükselmiştir.⁴⁹⁻⁵³

Yapılan bir çalışmada proliferatif diabetik retinopati nedeni ile vitrektomi yapılan gözlerde NVG oluşumu her yıl %7 oranında arttığı gösterilmiş olup; yüksek risk grubu olarak erkek cinsiyet, genç yaş, preoperatif yüksek GİB, açıda yoğun NVI ve diğer gözde NVG oluşumu olduğu saptanmıştır.⁵⁴

Neovasküler glokom tedavisinde seton implantlarının başlıca sorunları erken postoperatif hipotoni, internal fistül blokajı, eksternal filtrasyon alanının blokajı ve yoğun postoperatif fibroz enkapsülasyon cevabıdır.⁵⁵ Postoperatif hipotoni ve sığ ön kamara valvsiz implantlarda daha sık olarak görülse de iki basamaklı implantasyon, veya silikon tübe sütür uygulaması bu sorunu azaltmaktadır. Yine yapılan bir meta-analizde de intravitreal Bevacizumab tedavisi ile kombine edilen seton implantasyonu sonrasında hifema oranının azaldığı, NVI nin daha hızlı gerilediği ve cerrahi başarı oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır.⁴⁹ Vitrektomize gözlerde implantın pars planaya yerleştirilmesi de bir başka alternatif olarak düşünülebilir.

Siklodestrüktif İşlemler

Laser Siklofotokoagülasyon: Görme potansiyelinin düşük olduğu dirençli NVG olgularında, fiberoptik sistemlerle uygulanan diod lazer siklofotokoagülasyon ile faydalı sonuçlar alınabilir.⁵⁶ Teknik olarak 810 nm dalga boyundaki diod lazer Glokom probu (G-Prob) ile transkleral olarak limbus gerisine uygulanır; Uygulamada 270° alan tercih edilir ve temporal kadran normal aköz üretimi için bırakılır. Toplam 17-19 atış; 2000 ms süre ve 1500-1750 mW güç uygulanarak işlem yapılır. İşlem sırasında bir “patlama sesi; pop-up” duyulması hedefe ulaşıldığının işaretidir. Son yıllarda NVG tedavisinde intravitreal bevacizumab ile eksternal lazer siklofotokoagülasyonun kombine edilmesi ile ilgili olumlu sonuçlar bildirilmiştir.^{35,57}

Endoskopik diod lazer ile siliyer çıkıntıların direkt olarak görülerek tedavi edilmesi de önerilen bir siklofotokoagülasyon yöntemidir.²⁸ Başlıca avantajları, siliyer çıkıntıların daha kontrollü olarak tahrip edilmesi, fonksiyone siliyer bölgenin yeniden tedavi edilebilmesi, limbustaki kök hücrelerinin tahrip edilmemesi ve trabeküler doku üzerine hasar oluşturmamasıdır.

Bu işlem endoskopik yol veya transpupiller olarak yapılabilir. Trans-pupiller olarak yapılan işlemde kornea saydam, pupilla yeteri kadar dilate veya geniş sektör iridektomiden gönyolens yardımı ile siliyer çıkıntıların görünür olması gereklidir. Fakat bu şartlar her zaman mevcut olmayabilir. Bu işlem, 20 Gauge endoskopik bir prob ile siliyer bölgede 270° lik alandaki çıkıntılara 250 mW lık diod lazer atışları ile yapılır.

Siklokrioterapi: Siklokrioterapi için uygulanan standard protokol, limbustan 2.5 mm uzaklıkta 180 derecelik alanın 2.5 mm’lik retina probu ile 6 adet -80°, 60 saniye süreli dondurma noktaları oluşturmaktır. Bu işlem ile ilgili en önemli problem hipotoni ve sempatik oftalmi riskidir. Bu nedenle siklokriyoterapi, NVG tedavisinde son seçenek olarak düşünülmelidir. Fonksiyonel görmenin korunmasından daha çok, ağrının giderilmesi ana amaç ve lazer siklofotokoagülasyon yapılamıyor ise uygulanabilir.

3. İleri Dönem Ağrılı Görmeyen Göz

İleri dönem neovasküler glokomda ağrı nedeni sadece GİB artışı olmayıp aynı zamanda korpus siliyare spazmı ve oküler yüzey patolojileri de olabilir. Topikal steroidler ve sikloplejiker ağrı, konjesyon ve inflamasyonu azaltmak konusunda yine çok önemlidirler. Oküler yüzey düzensizlikleri için topikal gözyaşı preparatları, terapötik kontakt lens, band keratopati tedavisi ve amnion membran transplantasyonu düşünülebilir.⁵⁸

Faydalı görmesi olmayan olgularda tedavinin amacı ağrının giderilmesi ve hastanın rahatlığını sağlamaktır. Retrobulber alkol⁵⁹ veya klorpromazin (25 mg/mL) 60 enjeksiyonu ile ağrının uzun dönemde tedavi edilebileceği bildirilmiştir. Bu işlemin en önemli komplikasyonları; geçici ptosis ve eksternal oftalmoplejidir. Nadiren, tedavi edilemeyen ağrı için enükleasyon son çare olarak önerilebilir.

Bu hastalar için bir başka problem ise çoğunun sistemik olarak önemli hastalıklar ile tedavide olmalarıdır. Yapılan bir çalışmada neovasküler glokom hastalarının uzun dönem mortalite oranının (%62) aynı yaş grubuna göre (%21) çok daha yüksek olduğu bulunmuştur.⁶¹ Bu nedenle bu hastaların tedavi protokollerini multi-klinik olarak incelemek gerekir. Yani neovasküler glokom sistemik bir hastalıktır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Pagenstecher M. Beitrage zur Lehre vorn hemorrhagiscen Glaucom. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1871;17:98.
- Coats G. Further cases of thrombosis of the central vein. Roy Lond Ophthalmic Hosp Rep 1906;16:516.
- Salus R. Rubeosis iridis diabetica, sine bisher unbekannte diabetische iris veränderung. Med Klin 1928;24:256.
- Kurz O. Zur Rubeosis Iridis diabetica. Arch Augenheilkd. 1937;110:284.
- Weiss DI, Shaffer RN, Nehrenberg TR. Neovascular glaucoma complicating carotid-cavernous fistula. Arch Ophthalmol 1963;69:304.
- Walton DS, Grant WM. Retinoblastoma and iris neovascularization. Am J Ophthalmol 1968;65:598.
- Nomura T. Pathology of anterior chamber angle in diabetic neovascular glaucoma: Extension of corneal endothelium onto iris surface. Jpn J Ophthalmol 1983;27:193-6.
- Wand M. Neovascular glaucoma: New approaches to inhibition of angiogenesis. J Glaucoma 1994;3:178-86.
- Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations of its significance in certain retinal diseases. Trans Ophthalmol Soc UK 1948;68:137.
- Wise GN. Retinal neovascularization. Trans Am Ophthalmol Soc 1956;54:729-35.
- Folkman J, Haudenschild C. Angiogenesis by capillary endothelial cell in culture. Trans Ophthalmol Soc UK 1980;100:346-54.
- Shing Y, Folkman J, Sullivan R et al. Heparin affinity: Purification of a tumor derived capillary endothelial cell growth factor. Science 1984;223:1296-9.
- Casey R, Li WW. Factors controlling ocular angiogenesis (review). Am J Ophthalmol 1997;124:521-9.
- Tsai JC, Shields MB. Neovascular glaucoma. Ophthalmology: Ocular angiogenesis: diseases, mechanisms, and therapeutics. Editörler Tombran-Tink J, Barnstable CJ. Humana Press Inc., Totowa, NJ 2006;127-47.
- Adams AP, Shima DT, Tolentino MJ et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia associated iris neovascularization in a non-human primate. Arch Ophthalmol 1996;114:66-72.
- Brown GC, Magargal LE, Schachthat A et al. Neovascular glaucoma: Etiological considerations. Ophthalmology 1984;91:315-9.
- Magargal LE, Brown GC, Augsberger JJ, et al. Neovascular glaucoma following central retinal vein obstruction. Ophthalmology 1981;88:1095-99.
- Quinlan PM, Elman MJ; Bhatt AK, et al. The national course of central retinal vein occlusion. Am J Ophthalmol 1990;110:118-22.
- The Central Vein Occlusion Study Group: Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1997;115:486.
- Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P; et al. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion. III: Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. Ophthalmology 1983;90:488-91.
- Hayreh SS. Neovascular Glaucoma. Prog Retina Eye Res. 2007;26:470-85.
- Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. Ophthalmology 2001;108:1767-76.
- Terelak-Borys B, Skonieczna K, Grabska-Liberek I. Ocular ischemic syndrome. A systemic review. Med Sci Monit. 2012;18:138-44.
- Setlur VJ, Parikh JG, Rao NA. Changing causes of enucleation over the past 60 years. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010;248:593-7.
- Shields CL, Mashayekhi A, Demirci H, et al. Practical approach to management of retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 2004;122:729-35.
- Aiello LM, Beetham WP, Balodimos MC, et al. Ruby laser photocoagulation and treatment of diabetic proliferating retinopathy. Symposium on the treatment of DR. Pub. No.1890 Washington DC: US Public Health Service;1969:437-63.
- Chhablani J, Sambhana S, Mathai A, et al. Clinical efficacy of navigated panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2015;159:884-9.
- Marra KV, Wagley S, Omar A, et al. Case-matched comparison of vitrectomy, periphearl retinal endolaser, and endocyclophotocoagulation versus standard care in neovascular glaucoma. Retina 2015;35:1072-83.
- Gürelük G. Retinaci yönüyle neovasküler glokom. Glo-Kat 2008;3:211-7.
- Simmons RJ, Deppermann SR, Dueker DK. The role of goniophotocoagulation in neovascularization of anterior chamber angle. Ophthalmology 1980;87:79-82.
- Ichhpujani P, Ramasubramanian A, Kaushik S, Pandav S. Bevacizumab in glaucoma:a review. Can J Ophthalmol 2007;42:812-5.
- Horsley MB, MY Kahook. Anti-VEGF therapy for glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 2010;21:112-7.
- Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina 2006; 26:352-4.
- Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. Retina 2006; 26:354-6.
- Iliev ME, Domig D, Wolf-Schnurrbursch U, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. Am J Ophthalmol 2006;142:1054-6.
- Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2006; 142:155-8.
- Grisanti S, Biester S, Peters S, et al. Bartz-Schmidt KU, for the Tuebingen Bevacizumab Study Group. Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. Am J Ophthalmol 2006;142:158-60.
- Çiftçi S. Neovasküler glokomda bevasizumab tedavisinin etkisi ve yeri. T Klin J Ophthalmol 2010;19:31-6.

39. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2007;16:437-9.
40. Kiuchi Y, Sugimoto R, Nakae K et al. Trabeculectomy with mitomycin C for treatment of neovascular glaucoma in diabetic patients. *Ophthalmologica* 2006;220:383-8.
41. Elgin U, Berker N, Batman A, et al. Trabeculectomy with mitomycin C combined with direct cauterization of peripheral iris in the management of neovascular glaucoma. *J Glaucoma*. 2006 Oct;15:466-70.
42. Baykara M, Yalçınbayır Ö, Bilek UG, ve ark. Neovasküler glomda intravitreal Bevacizumab sonrası mitomisin-C li Trabekülektomide erken dönem sonuçlarımız. *Glo-Kat* 2010;5:165-8.
43. Alkawas A, Shahein E, Hussein M. Management of neovascular glaucoma with panretinal photocoagulation, intravitreal Bevacizumab and subsequent trabeculectomy with Mitomycin C. *J Glaucoma* 2010;19:622-6.
44. Fakhraie G, Katz J, Prasad A, et al. Surgical outcomes of intravitreal Bevacizumab and guarded filtration surgery in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19:212-8.
45. Takihara Y, Inatani M, Kawaji T et al. Combined intravitreal bevacizumab and trabeculectomy with mitomycin C versus Trabeculectomy with mitomycin C alone for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2011;20:196-201.
46. Kobayashi S. Inoue M, Yamane S et al. Long-term outcomes after preoperative intravitreal injection of Bevacizumab before trabeculectomy for neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2015.
47. Yalvaç IS, Kulaçoğlu DN. Glomom cerrahisinde seton implantları. *Glo-Kat* 2008;3:63-8.
48. Yalvaç IS, Ekşioglu Ü, Şatana B, et al. Long-term results of Ahmed glaucoma valve and Molteno implant in neovascular glaucoma. *Eye* 2007;21:65-70.
49. Zhuo M, Xu X, Zhang X, et al. Clinical outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation with or without intravitreal Bevacizumab pretreatment for neovascular glaucoma: A systemic review and meta-analysis. *J Glaucoma* 2015.
50. Sahyoun M, Azar G, Khoueir Z, et al. Long-term results of Ahmed glaucoma valve in association with intravitreal Bevacizumab in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2015;24:383-8.
51. Mahdy RA, Nada WM, Fawzy KM, et al. Efficacy of intravitreal Bevacizumab with panretinal photocoagulation followed by Ahmed valve implantation in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22:768-72.
52. Ma TK, Yang JY, Kim JH, et al. Surgical results of Ahmed valve implantation with intraoperative Bevacizumab injection in patients with neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2012;21:331-6.
53. Park UC, Park KH, Kim DM, et al. Ahmed glaucoma valve implantation for neovascular glaucoma after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *J Glaucoma* 2011;20:433-8.
54. Goto A, Inatana M, Inoue T, et al. Frequency and risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *J Glaucoma* 2013;22:572-6.
55. Yalvaç IS. Glomomda Seton cerrahisi komplikasyonları. *T Klin J Ophthalmol Özel sayı (Glomom)*. 2012;109-112.
56. Yıldırım N, Yalvaç IS, Sahin A, et al. A comparative study between diode laser cyclophotocoagulation and the Ahmed glaucoma valve implant in neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2009;18:192-6.
57. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:144-6.
58. Ulusoy DM, Kemer OE, Duru N. Neovasküler glomomda tedavi seçenekleri ve etkinliklerinin değerlendirilmesi. *Glomom-Katarakt* 2013;8:249-52.
59. Akhtar N, Tayyab A, Kausar A, et al. Pain management with retrobulbar alcohol injection in absolute glaucoma. *J Pak Med Assoc*. 2015;65:678-80.
60. Chen TC, Yuen SA, Sanalang MA, et al. Retrobulber Chlorpromazine injection for the management of blind and seeing painful eyes. *J Glaucoma* 2002;11:209-13.
61. Blanc MB, Molteno ACB, Fuller JB, et al. Life expectancy of patients with neovascular glaucoma drained by Molteno Implants. *Clin and Exp Ophthalmol* 2004;32:360-3.